

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30389 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**,
31/46

DÖRR, Rolf [DE/DE]; Auf dem Höchsten 25, 55270
Ober-Olm (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11227

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 635.6 12. Oktober 2000 (12.10.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECHTOLD-PE-
TERS, Karoline** [DE/DE]; Ulmenweg 12, 88400 Biber-
ach-Rissegg (DE). **WALZ, Michael** [DE/DE]; Prizenstr.
22, 55411 Bingen am Rhein (DE). **BOECK, Georg**
[DE/DE]; Benjamin-Franklin-Str. 8, 55122 Mainz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten⁸ (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/30389 A1

(54) Title: NOVEL TIOTROPIUM-CONTAINING INHALATION POWDER

(54) Bezeichnung: NEUE TIOTROPIUM-HALTIGE INHALATIONSPULVER

(57) Abstract: The invention relates to tiotropium-containing powdery preparations to be inhaled, to methods for producing them and to the use thereof in the production of medicaments for treating respiratory diseases, especially for treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

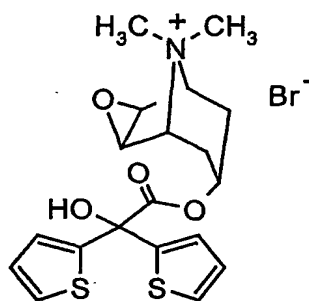
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

Neue Tiotropium-haltige Inhalationspulver

- Die Erfindung betrifft Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung
5 eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

Hintergrund der Erfindung

- 10 Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



- Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender
15 Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.
- 20 Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation von broncholytisch wirksamen Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen zur Inhalation kommt der Applikation von wirkstoffhaltigen Inhalationspulvern besondere Bedeutung zu.
- 25 Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Aufgrund des hohen Anteils an Hilfsstoff werden die Eigenschaften des
30 Inhalationspulvers maßgeblich durch die Wahl des Hilfsstoffs beeinflusst. Bei der Wahl des Hilfsstoffs kommt dessen Korngröße eine besondere Bedeutung zu. Je feiner der Hilfsstoff desto schlechter sind in der Regel dessen Fließeigenschaften.

2

Gute Fließeigenschaften sind allerdings Voraussetzung für eine hohe Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung und Abteilung der einzelnen Präparatedosen, wie etwa bei der Herstellung von Kapseln (Inhaletten) zur Pulverinhalation oder der Dosierung eines Einzelhubes durch den Patienten vor der Anwendung eines

5 Mehrdosisinhalators. Des weiteren ist die Korngröße des Hilfsstoffs von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich ferner gezeigt, daß die Korngröße des Hilfsstoffs starken Einfluß auf den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil des Inhalationspulvers hat. Unter inhalierbarem bzw. inhalierfähigem Wirkstoffanteil werden die Teilchen des

10 Inhalationspulvers verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die hierzu erforderliche Teilchengröße liegt zwischen 1 und 10µm, vorzugsweise unter 6 µm.

Es ist Aufgabe der Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver

15 bereitzustellen, welches bei guter Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Kapsel herstellerseitig abgefüllte Menge an Wirkstoff und Pulvermischung wie auch die pro Kapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) und geringer chargenweisen Variabilität die Applikation des Wirkstoffs mit hohem inhalierfähigem Anteil erlaubt. Es ist ferner Aufgabe der

20 vorliegenden Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches ein gutes Entleerungsverhalten der Kapseln gewährleistet, sollte es z.B. mittels eines Inhalators, wie er beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben wird, am Patienten oder invitro über einen Impaktor oder Impinger, zur Anwendung gelangen.

25 Daß Tiotropium, insbesondere Tiotropiumbromid, bereits in sehr geringen Dosen eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweist, stellt weitere Anforderungen an ein mit hoher Dosiergenauigkeit einzusetzendes Inhalationspulver. Aufgrund der geringen, zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderlichen Konzentration des

30 Wirkstoffs im Inhalationspulver, muß ein hohes Maß an Homogenität der Pulvermischung und eine geringe Schwankung im Dispergierverhalten von Charge zu Charge Pulverkapsel gewährleistet werden. Die Homogenität der Pulvermischung wie auch gering schwankende Dispergiereigenschaften tragen entscheidend dazu bei, daß die Freigabe des inhalierfähigen Anteils des Wirkstoffs reproduzierbar in

35 gleichbleibend hohen Mengen und somit möglichst geringer Variabilität erfolgt.

Dementsprechend ist es ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches durch eine hohes Maß an Homogenität und Gleichförmigkeit der Dispergierbarkeit gekennzeichnet ist. Ferner

zielt die vorliegende Erfindung auf die Bereitstellung eines Inhalationspulvers, welches die Applikation des inhalierfähigen Wirkstoffanteils bei möglichst geringer Variabilität erlaubt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- 5 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen pulverförmigen Zubereitungen für die Inhalation (Inhalationspulver) gelöst werden.

- Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Inhalationspulver enthaltend
- 10 0,04 bis 0,8% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten.

- Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder
- 20 Methylsulfat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhalationspulver, die zwischen 0,048 und 0,96% Tiotropiumbromid enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid enthalten.

- 25 Das in den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid kann bei der Kristallisation Lösungsmittelmoleküle mit einschließen. Bevorzugt werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver die Hydrate des Tiotropiumbromids, besonders bevorzugt
- 30 das Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Inhalationspulver, die zwischen 0,05 und 1% Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die 0,1 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind bevorzugt dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm, besonders

bevorzugt von 3 bis 7µm besteht. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden.

- Bevorzugt sind Inhalationspulver bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der
5 Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5 bis 10% beträgt.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent.

- 10 Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die Bezeichnung Gemisch Bezug genommen, so ist hierbei stets eine Mischung zu verstehen, die durch Mischen zuvor klar definierter Komponenten erhalten wurde. Entsprechend sind beispielsweise als Hilfsstoffgemisch aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen nur solche Gemische zu verstehen, die durch Mischen einer gröberen Hilfsstoffkomponente mit einer
15 feineren Hilfsstoffkomponente erhalten werden.

- Die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen der gröbere Hilfsstoffanteil und der feinere Hilfsstoffanteil aus der selben
20 chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

- Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Anwendung gelangen können seine beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose),
25 Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer
30 Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer
35 Meßkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

5

Soll das erfindungsgemäße Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 3 bis 10mg, bevorzugt von 4 bis 6mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten dann zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,6 und 48µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4µg, besonders bevorzugt zwischen 6,4 und 24µg Tiotropium pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7µg Tiotropiumbromid.

- 10 Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3µg Tiotropiumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,9 und 57,8µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 46,2µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9µg Tiotropiumbromid pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von
- 15 beispielsweise 21,7µg Tiotropiumbromid entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5µg Tiotropiumbromid-monohydrat.

- Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver bevorzugt zwischen 1,5 und 100µg Tiotropiumbromid-monohydrat. Bei einer
- 20 bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 2 und 60µg, bevorzugt zwischen 4 und 48µg, besonders bevorzugt zwischen 8 und 30µg Tiotropiumbromid-monohydrat pro Kapsel enthalten.

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der vorliegenden
- 25 Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8% , bevorzugt < 6% , besonders bevorzugt < 4%.

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind gemäß der nachfolgend
- 30 beschriebenen Vorgehensweise erhältlich.

- Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt zunächst die Fertigung der Hilfsstoffmischung aus den definierten Fraktionen des gröberen Hilfsstoffs und des feineren Hilfsstoffs. Anschließend erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver aus der Hilfsstoffmischung und dem Wirkstoff. Soll das
- 35 Inhalationspulver mittels Inhaletten in hierzu geeigneten Inhalatoren appliziert werden, schließt sich der Herstellung der Inhalationspulver die Fertigung der pulverhaltigen Kapseln an.

6

Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver beschrieben wurden.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver erfolgt durch Mischen der gröberen Hilfsstoffanteile mit den feineren Hilfsstoffanteilen und anschließend Mischen der so erhaltenen Hilfsstoffgemische mit dem Wirkstoff.
- Zur Herstellung der Hilfsstoffmischung werden die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der
- 10 beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der gröbere Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der feinere Hilfsstoffanteil in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten
- 15 portionsweise, wobei ein Teil des gröberen Hilfsstoffs zunächst vorgelegt und anschließend abwechselnd feinerer und gröberer Hilfsstoff zugegeben wird. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 15 bis 45,
- 20 besonders bevorzugt in je 20 bis 40 Schichten. Der Mischvorgang der beiden Hilfsstoffe kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.
- 25 Nach Herstellung der Hilfsstoffmischung werden diese und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, vorzugsweise von 1 bis 6µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5µm auf. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders
- 30 bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die Hilfsstoffmischung vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden
- 35 Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 25 bis 65, besonders bevorzugt in je 30 bis 60 Schichten. Der Mischvorgang der Hilfsstoffmischung mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Die so erhaltene Pulvermischung kann gegebenenfalls erneut ein- oder mehrfach über einen Siebgranulator gegeben und jeweils anschließend einem weiteren Mischvorgang unterworfen werden.

- 5 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Tiotropium-haltiges Inhaltionspulver, welches gemäß der voranstehend beschriebenen Vorgehensweisen erhältlich ist.

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff Wirkstoff verwendet, so ist
10 dies als Bezugnahme auf Tiotropium zu verstehen. Eine Bezugnahme auf Tiotropium, welches das freie Ammoniumkation darstellt, entspricht erfindungsgemäß einer Bezugnahme auf Tiotropium in Form eines Salzes (Tiotropium-Salz), welches ein Anion als Gegenion enthält. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Tiotropium-Salze sind die Verbindungen zu
15 verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist von allen Tiotropiumsalzen das Tiotropiumbromid bevorzugt. Bezugnahmen auf Tiotropiumbromid sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets als Bezugnahmen auf alle möglichen amorphen und kristallinen
20 Modifikationen des Tiotropiumbromids zu verstehen. Diese können beispielsweise in der kristallinen Struktur Lösemittelmoleküle mit einschließen. Von allen kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids sind erfindungsgemäß diejenigen, die Wasser mit einschließen (Hydrate) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Tiotropiumbromid-monohydrat einsetzbar.

25 Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen ist es zunächst erforderlich, Tiotropium in für die pharmazeutische Anwendung verwendbarer Form bereitzustellen. Bevorzugt wird dazu Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, einem weiteren Kristallisationsschritt
30 unterworfen. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und des Lösemittels werden dabei unterschiedliche Kristallmodifikationen erhalten. Diese Modifikationen lassen sich beispielsweise mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterscheiden. Nachstehende Tabelle faßt die mittels DSC bestimmten Schmelzpunkte unterschiedlicher Kristallmodifikationen des Tiotropiumbromids in Abhängigkeit vom
35 Lösemittel zusammen.

Lösemittel	DSC
Methanol	228°C
Ethanol	227°C
Ethanol/Wasser	229°C
Wasser	230°C
Isopropanol	229°C
Aceton	225°C
Ethylacetat	228°C
Tetrahydrofuran	228°C

Für die Zwecke der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung hat sich das Tiotropiumbromid-monohydrat als besonders geeignet erwiesen. Das DSC-
5 diagramm des Tiotropiumbromid-monohydrats weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen 50-120°C ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler
10 DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Diese Daten, wie auch die anderen in der voranstehenden Tabelle genannten Werte wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden
15 Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

In den nachfolgenden Beispielen wird als gröberer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat
20 (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

In den nachfolgenden Beispielen wird als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5 μ)
verwendet. Dieser kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-
25 Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

Darstellung von Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht.

- 5 Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der
- 10 Apparatinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen
- 15 Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße

20 bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße der verschiedenen Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgen kann.

25 **A) Partikelgrößenbestimmung von feinteiliger Lactose:**

Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgt in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

- | | |
|------------------------------|--|
| Meßgerät: | HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer , (SympaTec) |
| 30 Dispergiereinheit: | RODOS Trockendispergierer mit Saugtrichter, (SympaTec) |
| Probenmenge: | ab 100 mg |
| Produktzufuhr: | Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec |
| Frequenz d. Vibrationsrinne: | 40 bis 100 % ansteigend |
| 35 Dauer der Probenzufuhr: | 1 bis 15 sek. (im Fall von 100 mg) |
| Brennweite: | 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm) |
| Meßzeit: | ca. 15 s (im Fall von 100 mg) |
| Zykluszeit: | 20 ms |
| Start/Stop bei: | 1 % auf Kanal 28 |

10

Dispergiergas: Druckluft
 Druck: 3 bar
 Unterdruck: maximal
 Auswertemodus: HRLD

5

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Mind. 100 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

- Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut. Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt 10 bis 15 sek.

15 B) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropiumbromidmonohydrat, mikronisiert:

Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

- Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
- 20 Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit
 Saugtrichter, Sympatec
- Probenmenge: 50 mg - 400 mg
- Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
- Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend
- 25 Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
- Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
- Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 200 mg)
- Zykluszeit: 20 ms
- Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28
- 30 Dispergiergas: Druckluft
- Druck: 3 bar
- Unterdruck: maximal
- Auswertemodus: HRLD

35 Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.

Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zufuhr der Probe soll möglichst kontinuierlich sein. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe
 5 zugeführt wird beträgt für 200 mg z. B. ca. 15 bis 25 sek.

C) Partikelgrößenbestimmung von Laktose 200M :

Meßgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den

10 Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
15 Probenmenge:	500 mg
Produktzufuhr:	Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
Frequenz d. Vibrationsrinne:	18 bis 100 % ansteigend
Brennweite (1):	200 mm (Meßbereich: 1.8 - 350 µm)
Brennweite (2):	500 mm (Meßbereich: 4.5 - 875 µm)
20 Meßzeit/Wartezeit:	10 s
Zykluszeit:	10 ms
Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 19
Druck:	3 bar
Unterdruck:	maximal
25 Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 500 mg der Prüfschubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird
 30 in der Trichter der Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne von 0 auf 40 % gesteigert bis sich ein kontinuierlicher Produktfluß einstellt. Danach wird auf eine Amplitude von ca. 18% reduziert. Gegen Ende der Messung wird die Amplitude auf 100% gesteigert.

Apparatives

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

- 5 Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Rhönradmischer 200 L; Typ: DFW80N-4;
Hersteller: Firma Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Siebgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Hersteller: Firma Joisten & Kettenbaum,
D-51429 Bergisch-Gladbach.

10

Beispiel 1:**1.1: Hilfsstoffmischung:**

- Als gröbere Hilfsstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für
15 Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 1,68
kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg
Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.

- Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von
20 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose
Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden
abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und
Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg
schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und
25 Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ±6
Schichten) zugegeben.

Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900
Umdrehungen)

30

1.2: Endmischung:

Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfsstoffmischung (1.1) und
0,13 kg Mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus
erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4%.

35

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von
0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 1,1 bis 1,7 kg
Hilfsstoffmischung (1.1) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd
Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 0,003 kg und Hilfsstoffmischung

(1.1) in Portionen von 0,6 bis 0,8 kg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der Hilfstoffmischung und des Wirkstoffs erfolgt in 46 bzw. 45 Schichten (Toleranz: ± 9 Schichten).

- 5 Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über einen Siebgranulator gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

10 **Beispiel 2:**

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

15	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

20

Beispiel 3:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

25	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,5500 mg
	<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

30

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
5	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polyethylenkapsel:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,50 mg

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu
10 Beispiel 1 erhalten.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter mittlerer Teilchengröße der Wert in µm
zu verstehen, an dem 50% der Teilchen aus der Volumenverteilung eine kleinere
oder die gleiche Partikelgröße besitzen im Vergleich zum angegebenen Wert. Zur
15 Bestimmung der Summenverteilung der Partikelgrößenverteilung wird als
Meßmethode Laserdiffraktion/Trockendispergierung angewendet.

Patentansprüche

- 1) Inhalationspulver enthaltend 0,04 bis 0,8% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
- 2) Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
- 3) Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0,048 und 0,96% Tiotropiumbromid enthält.
- 4) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0,05 und 1% Tiotropiumbromid-monohydrat enthält.
- 5) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm besteht.
- 6) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15% beträgt.
- 7) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das eingesetzte Tiotropium-Salz eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm aufweist.
- 8) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.

16

- 9) Inhalationspulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als
Hilfsstoffe Glucose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose, Dextrane,
Sorbit, Mannit, Xylit, Natriumchlorid, Calciulcarbonat oder Mischungen dieser
Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.
- 5 10) Inhalationspulver nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als
Hilfsstoffe Glucose oder Lactose oder Mischungen dieser Hilfsstoffe
miteinander Verwendung finden.
- 10 11) Verfahren zur Herstellung der Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis
10, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt die gröberen
Hilfsstoffanteile mit den feineren Hilfsstoffanteilen gemischt werden und in
einem anschließenden Schritt das so erhaltene Hilfsstoffgemisch mit dem
Tiotropium-Salz gemischt wird.
- 15 12) Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, erhältlich nach
Anspruch 11.
- 13) Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder
20 nach Anspruch 12 als Arzneimittel.
- 14) Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder
nach Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Erkrankungen, in denen Tiotropium-Salze einen therapeutischen Nutzen
25 entfalten können.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Asthma oder COPD.
- 30 16) Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder
nach Anspruch 12 zur Herstellung einer Kapsel (Inhalette).
- 17) Kapsel (Inhalette), gekennzeichnet durch eine Füllmenge von 3 bis 10mg an
Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder nach Anspruch 12.
- 35 18) Kapsel (Inhalette) nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie
zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium enthält.

International Application No.
PCT/EP 01/11227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K31/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 47200 A (NOVARTIS) 17 August 2000 (2000-08-17) the whole document ---	1-18
A	WO 00 28979 A (SKYEPHARMA) 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document ---	1-18
A	WO 93 11746 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 24 June 1993 (1993-06-24) the whole document ---	1-18
A	WO 95 11666 A (COORDINATED DRUG DEVELOPMENT) 4 May 1995 (1995-05-04) the whole document ---	1-18
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2001

Date of mailing of the international search report

28/11/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II International Application No
PCT/EP 01/11227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 24889 A (HALLWORTH, GERALD) 21 September 1995 (1995-09-21) the whole document	1-18
A	FR 8 142 M (FISONS) 17 August 1970 (1970-08-17) the whole document	1-18

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11227

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0047200	A	17-08-2000	AU 2441900 A BR 0008039 A WO 0047200 A1 NO 20013460 A	29-08-2000 06-11-2001 17-08-2000 13-09-2001
WO 0028979	A	25-05-2000	AU 6457899 A WO 0028979 A1 EP 1131059 A1 NO 20012346 A	05-06-2000 25-05-2000 12-09-2001 26-06-2001
WO 9311746	A	24-06-1993	DE 4140689 A1 AT 164060 T AU 3085492 A CA 2125685 A1 DE 59209244 D1 DK 663815 T3 WO 9311746 A1 EP 0663815 A1 ES 2116353 T3 GR 3026516 T3 JP 8501056 T NZ 246047 A US 5478578 A	17-06-1993 15-04-1998 19-07-1993 24-06-1993 23-04-1998 07-10-1998 24-06-1993 26-07-1995 16-07-1998 31-07-1998 06-02-1996 24-03-1997 26-12-1995
WO 9511666	A	04-05-1995	AU 706986 B2 AU 7998194 A CA 2174767 A1 DE 69426459 D1 DE 69426459 T2 EP 0725624 A1 ES 2153864 T3 WO 9511666 A1 JP 9507049 T US 6221338 B1	01-07-1999 22-05-1995 04-05-1995 25-01-2001 23-08-2001 14-08-1996 16-03-2001 04-05-1995 15-07-1997 24-04-2001
WO 9524889	A	21-09-1995	AT 196989 T AU 2068995 A DE 69519157 D1 DE 69519157 T2 DK 750492 T3 WO 9524889 A1 EP 0750492 A1 ES 2152394 T3 PT 750492 T SI 750492 T1 US 6183782 B1 ZA 9502049 A	15-11-2000 03-10-1995 23-11-2000 09-08-2001 18-12-2000 21-09-1995 02-01-1997 01-02-2001 30-03-2001 28-02-2001 06-02-2001 21-12-1995
FR 8142	M	17-08-1970	BE 718846 A CA 946280 A1 DE 1792207 A1 DE 1792799 A1 DK 123276 B FI 48973 B FR 1605538 A GB 1242211 A IE 32872 B1 IE 32343 B1	31-01-1969 30-04-1974 04-11-1971 11-08-1977 05-06-1972 02-12-1974 23-02-1979 11-08-1971 09-01-1974 27-06-1973

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 8142	M	JP 56043448 B	13-10-1981
		MY 32974 A	31-12-1974
		MY 33074 A	31-12-1974
		NL 6811060 A ,B,	11-02-1969
		NO 128307 B	29-10-1973
		SE 372420 B	23-12-1974
		US 3860618 A	14-01-1975
		US 3634582 A	11-01-1972
		US 3957965 A	18-05-1976

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In :ionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11227

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 24889 A (HALLWORTH, GERALD) 21. September 1995 (1995-09-21) das ganze Dokument ---	1-18
A	FR 8 142 M (FISONS) 17. August 1970 (1970-08-17) das ganze Dokument -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

Angaben, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0047200 A	17-08-2000	AU 2441900 A BR 0008039 A WO 0047200 A1 NO 20013460 A	29-08-2000 06-11-2001 17-08-2000 13-09-2001
WO 0028979 A	25-05-2000	AU 6457899 A WO 0028979 A1 EP 1131059 A1 NO 20012346 A	05-06-2000 25-05-2000 12-09-2001 26-06-2001
WO 9311746 A	24-06-1993	DE 4140689 A1 AT 164060 T AU 3085492 A CA 2125685 A1 DE 59209244 D1 DK 663815 T3 WO 9311746 A1 EP 0663815 A1 ES 2116353 T3 GR 3026516 T3 JP 8501056 T NZ 246047 A US 5478578 A	17-06-1993 15-04-1998 19-07-1993 24-06-1993 23-04-1998 07-10-1998 24-06-1993 26-07-1995 16-07-1998 31-07-1998 06-02-1996 24-03-1997 26-12-1995
WO 9511666 A	04-05-1995	AU 706986 B2 AU 7998194 A CA 2174767 A1 DE 69426459 D1 DE 69426459 T2 EP 0725624 A1 ES 2153864 T3 WO 9511666 A1 JP 9507049 T US 6221338 B1	01-07-1999 22-05-1995 04-05-1995 25-01-2001 23-08-2001 14-08-1996 16-03-2001 04-05-1995 15-07-1997 24-04-2001
WO 9524889 A	21-09-1995	AT 196989 T AU 2068995 A DE 69519157 D1 DE 69519157 T2 DK 750492 T3 WO 9524889 A1 EP 0750492 A1 ES 2152394 T3 PT 750492 T SI 750492 T1 US 6183782 B1 ZA 9502049 A	15-11-2000 03-10-1995 23-11-2000 09-08-2001 18-12-2000 21-09-1995 02-01-1997 01-02-2001 30-03-2001 28-02-2001 06-02-2001 21-12-1995
FR 8142 M	17-08-1970	BE 718846 A CA 946280 A1 DE 1792207 A1 DE 1792799 A1 DK 123276 B FI 48973 B FR 1605538 A GB 1242211 A IE 32872 B1 IE 32343 B1	31-01-1969 30-04-1974 04-11-1971 11-08-1977 05-06-1972 02-12-1974 23-02-1979 11-08-1971 09-01-1974 27-06-1973

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 8142	M	JP 56043448 B	13-10-1981
		MY 32974 A	31-12-1974
		MY 33074 A	31-12-1974
		NL 6811060 A ,B,	11-02-1969
		NO 128307 B	29-10-1973
		SE 372420 B	23-12-1974
		US 3860618 A	14-01-1975
		US 3634582 A	11-01-1972
		US 3957965 A	18-05-1976